



80. ÁRG. – JANÚAR 1994

Skimun fyrir litningagöllum: Ávinningur fyrir samfélagið?

Vægi meðfæddra sjúkdóma og erfðagalla hefur aukist í mæðraværd og barnasjúkdómafræði á undanförunum árum með betri greiningaraðferðum. Mikill kostnaður fyrir einstaklinga og samfélag og ómælanlegir erfiðleikar fylgja fötlun af þessum sjúkdómum. Því hefur verið reynt að finna leiðir til að skima fyrir algengum erfðagöllum snemma í meðgöngu. Skimprófin verða að vera einföld og áreiðanleg. Markmið þeirra er að afmarka hópa einstaklinga sem eru í aukinni hættu á að eignast afkomendur með meðfædda sjúkdóma og bjóða þeim nákvæmari greiningaraðferðir á fyrri hluta meðgöngu. Skimpróf fyrir litningagöllum segja aðeins til um líkur þess að litningagalli finnist. Þegar líkurnar eru utan fyrirfram ákveðinna áhættumarka er boðin greining með athugun á fóstur- eða fylgjufrumum, sem nást með legvatnsástungu eða fylgjusýnitöku. Neikvætt skimpróf útilokar ekki litningagalla, en gefur vísbendingu um að ekki sé mikil hættu á að barn með litningagalla fæðist.

Litningagallar eru mikilvæg orsök meðfæddra sjúkdóma. Um það bil sex af hverjum 1000 börnum fæðast með litningagalla og hjá tveimur þriðju þeirra fylgir einhver vanskapnaður eða vangefni. Algengasti gallinn er þrístæða litnings 21, sem finnst hjá einu af hverjum 900 börnum og leiðir af sér Downs heilkennið («mongólisma»). Yfir 95% Downs heilkenna má rekja til þrístæðu 21, en tæplega 5% til litningayfirlæslu (translocation), sem oftast nær er 21/21 eða 14/21 víxlun. Svo til

öll börn með Downs heilkenni eru þroskaheft og því fötluð og um helmingur (40%) er að auki með hjartagalla. Þrístæður litninga 13 og 18 sjást stöku sinnum, en alvarlegur vanskapnaður leiðir þá oftast til dauða innan fárra vikna.

Hér á landi hefur í 20 ár verið leitað að litningagöllum með legvatnsprófi hjá konum 35 ára og eldri og í vissum áhættuhópum. Um 8-11% verðandi mæðra á Íslandi eru >35 ára við áætlaðan fæðingardag (1) og er þeim boðin legvatnsástungu. Hjá um það bil einni af 120 þessara kvenna greinist þrístæða 21. Áhættan við 35 ára aldur er venjulega talin um ein af 375 fæðingum, en ein af 200 við 38 ára aldur og ein af 100 við fertugt. Vegna þess að einungis 30% allra litningagalla verða meðal kvenna 35 ára og eldri (2,3), hefur þessi aðferð haft takmörkuð áhrif til að fækka fæðingum barna með litningagalla. Flestar konur sem fæða börn með þrístæðu 21, eða 70%, eru yngri og hafa ekki átt kost á sambærilegri þjónustu. Legvatnsprófun hjá öllum konum er hinsvegar ekki framkvæmanleg vegna óheyrilegs kostnaðar og hættu á fósturláti (um 0,5%).

Almenn ómskoðun við 18-19 vikna meðgöngulengd, þar sem meðal annars er leitað að sköpulagsgöllum, hefur staðið í sex til átta ár. Við venjubundna ómskoðun í meðgöngu má greina ýmis afbrigði í útliti fósturs sem geta gefið vísbendingu um litningagalla. Hjartagallar, útvíkkun á nýrnaskjöldum, blöðrumyndun í æðaflækjum heilans, fósturbjúgur, vaxtarseinkun og stutt útlímabein eru meðal þessa. Jákvæð forspárgildi slíkra einkenna hafa verið áætluð um 3-4%, en mun ýtarlegri rannsóknir þarf til að ákvarða raungildi þeirra (4).

Rannsóknir í Evrópu og Norður-Ameríku sýna að almenningur kys að hafa aðgang að slíkri þjónustu (5,6). Þeir sem nýta sér þessa þjónustu geta valið að ljúka þunguninni eða halda henni áfram, ef eitthvað afbrigðilegt finnst. Í báðum tilvikum er foreldrum veittur stuðningur og í því síðara má oft undirbúa viðeigandi meðferð eftir fæðingu barnsins.

Fyrir um það bil 10 árum fannst fylgni milli lágra gilda alfafósturprótíns (alphafetoprotein, AFP) í sermi þungaðra kvenna og þrístæðu 21 hjá fósturi (7). Fylgni er einnig við önnur

efni í blóði, svo sem human chorionic gonadotrophin (hCG) og estríól í þvagi (uE3) (2,8). Þessi efni, ein sér eða fleiri saman, hafa verið notuð til þess að skima fyrir þrístæðum, jafnframt því að tekið er tillit til aldurs móður. Niðurstöður 23 aftursýnna rannsókna hafa sýnt að miðgildi AFP, ef um er að ræða fóstur með þrístæðu 21, eru um 25% lægri en í eðlilegri þungu (8). Með mælingu á AFP einu sér finnast um 25% fleiri þunganir með þrístæðu 21 en ef einungis aldur er notaður til að velja áhættuhóp (2).

Forspárgildi skimunarinnar eykst ef hCG er bætt við. Veruleg hækkun verður á hCG í sermi þungaðra kvenna þar sem fóstur er með þrístæðu 21 (2,8). Fylgni á milli AFP og hCG er lítil og því má nota þessar mælingar sem óháðar stærðir þegar líkur á þrístæðu 21 eru reiknaðar. Með mælingu á hCG og AFP má greina 50-60% þungana með þrístæðu 21. Beta- eining hCG sameindarinnar hefur enn betra forspárgildi eða allt að 70% (8). Notkun estríóls í þvagi takmarkast af verulegri fylgni milli AFP og uE3 gilda, þannig að næmi og sértæki AFP prófsins batnar lítið þótt uE3 sé bætt við. Þegar AFP og hCG eru notuð ásamt aldursviðmiðun hefur verið mælt með að nota áhættumörkin 1/250 (jafngilt áhættu í ≥ 37 ára aldurhópnum). Þá má reikna með að framkvæma þurfi um 70 legvatnsástungur til að finna eitt fóstur með þrístæðu ef skimun er gerð hjá öllum konum, en 100 ef skimun er aðeins notuð undir 35 ára aldri.

Skimun með samsettu prófi (AFP \pm hCG \pm uE3) hefur verið gerð í upphafi annars þriðjungs meðgöngu (15-18 vikur), vegna þess að næmi AFP til greiningar á kloffnum hrygg og heilaleysi, sem einnig er leitað að, er mest á þessum tíma. Staðfesting litningagalla getur þá dregist fram yfir 20. viku meðgöngu. Á sónardeild kvennadeildar Landspítalans eru legvatnsástungur nú gerðar í 14.-16. viku. Því væri ákjósanlegt að geta boðið konum skimun í lok fyrsta þriðjungs meðgöngunnar. Forspárgildi AFP og β -hCG í lok fyrsta þriðjungs meðgöngu er svipað og við 15-18 vikur (8,9).

Hvað mætti áætla að leit hjá öllum konum á Íslandi kostaði og hvað mundi vinnast? Landlæknisembættið hefur nýverið látið reikna þetta og niðurstaðan bendir til að talsverður ávinningur gæti orðið af slíkri skimun. Ekki

er raunhæft að framkvæma skimprófið nema búið sé að ómskoða konuna áður til að meta meðgöngulengd með öryggi (2,10). Sé 4000 aukalegum ómskoðunum bætt við á hverju ári þarf mannafla og tæki sem nú eru ekki að öllu leyti fyrir hendi. Hver ómskoðun og hvert blóðpróf kosta um 2000 kr. og við það þarf að bæta kostnaði vegna um það bil 45% aukningar legvatnsprófa (9). Skipulag og mannafla til að höndla niðurstöður á skilvirkan hátt þarf einnig (5). Ekki má kasta höndum til undirbúnings og framkvæmdar. Nýlegar ýtarlegar leiðbeiningar frá Bretlandi eru þar fyrirmynd (2). Auk hóflegs upphafskostnaðar yrði kostnaður líklega nálægt 18-20 milljónum á ári. Hinsvegar má búast við að fækka megi verulega fæðingu fatlaðra barna. Hvert slíkt barn kostar þjóðfélagið tvöfalt meira en skimunin mundi kosta og er þá ótalinn hinn mannlegi þáttur. Skimunin mundi því leiða til ávinnings þegar til lengri tíma er litið.

Nýlega var lagt til að kembileit að litningagöllum verði boðin á Íslandi (11). Við tókum undir þá tillögu en leggjum til að byrjað verði á forathugun sem fælist í því að á tveggja ára tímabili yrði öllum þunguðum konum (eða konum undir 35 ára aldri) boðin kembileit að þrístæðu 21 (AFP, β -hCG og aldur) við 12-14 vikna meðgöngu. Þeim sem falla í áhættuhóp ($\geq 1/250$) byðist legvatnsástunga á 14.-16. viku til nánari greiningar. Vandað verði til undirbúnings þannig að allar forsendur framkvæmdar og eftirlits séu fyrir hendi. Á sama tíma verði viðhorf hinna verðandi mæðra til prófsins kannað og árangur skimprófsins og kostnaður við framkvæmdina metinn, þannig að góður grundvöllur fái fyrir framtíðarstefnumörkun.

Reynir Tómas Geirsson,
kvennadeild Landspítalans
Háskóla Íslands, Reykjavík,

Reynir Arngrímsson,
Duncan Guthrie Institute of Medical Genetics,
University of Glasgow, Skotlandi.

HEIMILDIR

1. NOMESKO. Births and Infant Mortality in the Nordic Countries. NOMESKO, København, 1993; 39: 138.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Report of the RCOG Working Party on biochemical

- markers and the detection of Down's syndrome. London: RCOG, 1993.
3. Aitken DA, Crossley JA. Screening for chromosome abnormalities. *Current Obstet Gynaecol* 1992; 2: 65-71.
 4. Benacerraff BR. Prenatal sonography of autosomal trisomies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 2: 66-75.
 5. McKusick VA. Mendelian inheritance in man, eight edition. Baltimore and London: John Hopkins University Press. 1988.
 6. King's Fund forum consensus statement: screening for fetal and genetic abnormality. *Br Med J*. 1987; 295: 1551-3.
 7. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 886-94.
 8. Aitken D. Maternal serum screening for fetal chromosome abnormalities and neural tube defects in the first trimester. *Clinical Cytogenetics Bulletin* 1993; 2: 91-102.
 9. Macintosh MCM, Chard T. First trimester biochemical screening for Down's syndrome. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 1992; 4: 185-90.
 10. Wald N, Cuckle HS, Densem JW, Kennard A, Smith D. Maternal serum screening for Down's syndrome: the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight. *Brit J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 144-9.
 11. Hreiðarsson SJ, Jóhannsson JH, Kjeld M. Alfa-fetoprótín í sermi þungaðra kvenna og tengsl þess við litningagalla (þrístæðu 21) hjá fósttri. *Læknablaðið* 1993; 79: 135-40.